
研究发现治疗和预防心血管疾病新靶点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17563.html>

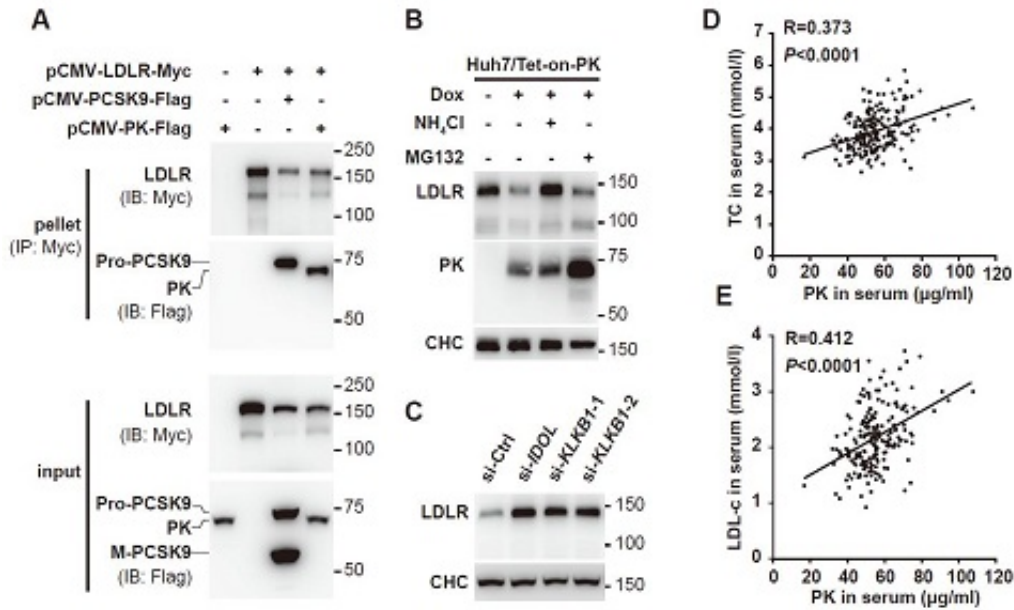
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现治疗和预防心血管疾病新靶点。心脑血管疾病是人类健康的头号威胁，其根本病因是动脉粥样硬化。血液中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）水平过高显著加速动脉粥样硬化进展，降低血液中LDL-c含量是预防和治疗心脑血管疾病的重要手段。肝脏中低密度脂蛋白受体（LDLR）是清除血液中LDL-c的关键蛋白分子，是多个降脂药物的直接或间接靶点，如PCSK9抑制剂和他汀类药物均是通过升高肝脏LDLR水平来达到降低血液胆固醇的目的。

近日，武汉大学生命科学学院罗婕副教授和宋保亮教授在《循环》（Circulation）（IF=30）杂志发表研究论文，发现凝血因子prekallikrein（PK，KLKB1基因编码）结合LDLR，促进LDLR溶酶体途径降解，抑制PK可以显著提高动物肝脏中LDLR蛋白水平，降低血液中LDL-c水平，减缓动脉粥样硬化进展。该成果为治疗和预防心脑血管疾病提供了新的靶点。

科研人员利用LDLR作为诱饵蛋白从去脂血清中捕获与LDLR相互作用的蛋白质，质谱鉴定出PK蛋白。免疫共沉淀实验证实PK同LDLR相互作用，同时PK过表达诱导LDLR通过溶酶体途径降解，抑制PK的表达显著升高细胞表面的LDLR蛋白水平。PK主要在肝脏表达然后分泌到血液循环系统。研究人员收集了一批志愿者的血液样品，发现PK蛋白同LDL-c呈现显著的正相关关系。这表明PK蛋白通过影响LDLR稳定性来调节血液胆固醇水平，很可能成为一个新的降血液胆固醇的靶点。

。



PK蛋白促进LDLR溶酶体途径降解。罗婕供图

仓鼠血脂代谢与人类更相近。研究人员采用仓鼠作为血脂研究模型，发现PK缺失的仓鼠肝脏中LDLR蛋白水平显著升高，血液胆固醇水平极大程度降低。研究人员在PK缺失的LDLR杂合敲除的小鼠中，也同样检测到肝脏LDLR水平升高，血液胆固醇水平下降。这证明了PK确实可以在多种动物水平通过LDLR蛋白水平来调节血液胆固醇含量。

研究人员发现PK缺失的仓鼠接受PCSK9抗体治疗可以进一步升高肝脏LDLR蛋白水平，并降低血液胆固醇含量，表明抑制PCSK9和PK在降低血液胆固醇方面具有叠加效应。

总得来说，研究人员发现凝血因子PK可以结合LDLR，促进LDLR溶酶体途径降解。抑制PK可以稳定肝脏的LDLR达到降低血液胆固醇的目的，减少动脉粥样硬化斑块的形成。该研究发现PK有可能成为一个新的心脑血管疾病治疗靶点。

武汉大学高等研究院王金凯博士为论文第一作者，武汉大学罗婕副教授和宋保亮教授为论文共同通讯作者。该项工作得到了国家自然科学基金委、国家科技部和腾讯基金科学探索奖的资助。（来源：中国科学报张晴丹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056491>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：宋保亮等 来源：《循环》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发